Aus dem Hygienischen Institut der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin. (Leiter: Prof. Dr. H. Zeiss)

Ist eine Sensibilisierung durch rektale Serumeinläufe möglich

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des

Medizinischen Doktorgrades

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Robert von Blumenthal

aus Berlin

Tag der Promotion: 6. 2. 1940

Druck: Karl u. Richard Hoffmann, Bln.-Charlottenburg Schillerstr. 44.

M 454

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinische Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Kreuz

Referent: Prof. Dr. Zeiss

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

In der „Medizinischen Klinik" erschien 1936 eine Arbeit von K. Zühlke: „Kann man die Bluttransfusion durch rektale Serumeinläufe ersetzen?" (1). Zühlke berichtet hierin über Versuche von rektalen Serumapplikationen zur Ergänzung von Bluttransfusionen. Er hat dabei ein vom Sächsischen Serumwerk Dresden hergestelltes „Vitalserum" mit Zusätzen von Organextrakten aus Leber und Milz benutzt, das hypotonisch eingestellt war, um besser resorbiert zu werden.

Die Versuche wurden an Kranken nach akuten oder chronischen Blutverlusten durchgeführt. Das Serum wurde durch Tropfklystiere eingeführt.

Als Ergebnis dieser Versuche wird mitgeteilt, daß die Zahl der roten Blutkörperchen nach vorübergehendem Absinken nicht wesentlich über die Ausgangszahl stieg und auch nach wiederholten Einläufen dann konstant blieb. Dagegen stieg der Hämoglobingehalt in einigen Fällen bis zu 50 % an.

Der Verfasser gibt nun an, daß das Vitalserum vom Dickdarm aus resorbiert würde. Er hat folgenden Versuch gemacht:

„Meerschweinchen erhielten rektal 5 ccm Pferdeserum nach vier Wochen intravenöse Injektion des gleichen Serums. Alle Tiere starben im anaphylaktischen Schock. Das ist also ein Beweis, daß die Eiweißstoffe des Serums auf rektalem Wege resorbiert werden, wodurch die klinische Wirkung des Serums zum Teil ihre Bestätigung findet."

In der Zusammenfassung ist der Verfasser der Ansicht, daß rektale Serumeinläufe Bluttransfusionen nicht ersetzen könnten. Die Indikationsstellung für rektale Serumeinläufe sei im Prinzip dieselbe wie für Bluttransfusionen, mit der Einschränkung, daß man sie im allgemeinen nur für chronische Fälle auswählen würde. Bei diesen Fällen sei die Wirkung erstaunlich günstig. Die intravenöse Bluttransfusion wird nach wie vor ihren Vorrang behalten bei allen akuten Blutverlusten, dagegen empfiehlt Zühlke bei chronischen Kranken, einen Versuch mit Vitalserum zu machen.

In dieser Arbeit soll nun untersucht werden, inwieweit Meerschweinchen durch rektale Serumeinläufe anaphylaktisch gemacht werden können. Es soll damit ein Hinweis gegeben werden, ob tierisches Vitalserum rektal verabreicht zur Ergänzung von Bluttransfusionen benutzt werden kann. Man wird in manchen Fällen, wenn kein Blutspender zu erreichen ist, natürlich gerne zu einem Hilfsmittel greifen, das diesen mindestens solange ersetzt, bis er herangeschafft ist. Es wird das besonders im Kriege der Fall sein, wenn ein großer Anfall von Verwundeten vorhanden ist oder z. B. bei einem großen Sprengstoffunglück, wie wir es leider 1935 in Reinsdorf erlebt haben.

Schon vor dem Weltkriege wurde experimentell versucht, einen Einblick in die Wirkung von Serumeinläufen zu gewinnen.

Petit und Minet (2) fanden, daß Kaninchen in 8-tägig wiederholten Einläufen von verdünntem Hühnereiereiweiß unter dieser Behandlung stark abmagerten. 8 Tage nach dem letzten Einlauf wurden die Tiere zur Ader gelassen und das Blutserum gewonnen. Die Präcipitinreaktion ergab bei 10 %igem Eiweiß einen Präcipitintiter von 1 : 10000. Leider geben die Verfasser nicht an, wie oft sie die Einläufe wiederholt haben. Petit und Minet schlossen hieran Versuche an Menschen an. Ein Neurastheniker erhielt durch rektalen Einlauf in 50 ccm Wasser verdünntes Eiereiweiß. Der Urin wurde daraufhin auf Eiweiß untersucht, in den ersten 8 Stunden war die Präcipitation mit Antieiereiweißserum sehr deutlich. Nach 24 Stunden war nichts mehr nachzuweisen. Dabei konnte niemals durch die gewöhnlichen chemischen und physikalischen Untersuchungsmethoden Eiweiß im Urin nachgewiesen werden. Es handelte sich also nur um sehr geringe aufgenommene Eiweißmengen.

Lesné und Dreyfus (3) kommen zu positiven Ergebnissen. Sie injizierten nach der Laparatomie bei Hunden und Kaninchen artfremdes Eiweiß in den Magen, in den Dünndarm und in den Dickdarm. Sie fanden bei den ersten beiden Organen keine Sensibilisierung, während die Versuchstiere anaphylaktisch wurden, wenn man das Eiweiß in den Dickdarm einbrachte. Die Verfasser sind der An-

sicht, daß man konstant Anaphylaxie bei Injektion von artfremden Eiweiß in den Dickdarm erzielt.

Bernard, Debré und Porak (4) haben 18 Tuberkulosekranken in verschiedenen Stadien in 12 aufeinanderfolgenden Tagen 20 ccm Antituberkuloseserum (hergestellt von M. Vallée) rektal injiziert nach Vorbereitung durch ein Abführklystier. Hinterher wurde die Präcipitation vorgenommen, besonders zwischen dem 12. und 25. Tag nach dem Tag des ersten Einlaufs. Die Autoren hatten in 16 Fällen ein negatives Ergebnis. Ein Fall war zweifelhaft nach dem 11. Tage, und eine Versuchsperson zeigte am 15. und 16. Tag positive Reaktion, die am 24. Tag verschwunden war.

Die Verfasser glauben, aus diesen meist negativen Ergebnissen noch keine Schlüsse auf eine Nichtaufnahme des Serums schließen zu dürfen, da die Präcipitinbildung beim Menschen sehr unbestimmt selbst nach subkutaner Injektion sei.

In einer weiteren Arbeit berichten dieselben Autoren (5) von Versuchen, die sie mit 33 Tuberkulosekranken gemacht haben. Sie benutzten wieder dasselbe Serum und suchten das Serumeiweiß mit Hilfe der Präcipitation im Blut des Kranken nachzuweisen. Bei 9 Kranken wurden die Reaktionen innerhalb der ersten 12 Stunden nach dem Einlauf gemacht, das Ergebnis aller 23 Untersuchungen war negativ.

Die nächste Versuchsreihe innerhalb der 12. bis 24. Stunde nach dem Einlauf wurde bei 25 Kranken mit folgendem Ergebnis angestellt: 52 Reaktionen hatten 14mal ein positives, 4mal ein zweifelhaftes und 34mal ein negatives Ergebnis. Bei mehreren Entnahmen konnte innerhalb dieses Zeitraumes bei 25 untersuchten Personen in 13 Fällen Serumeiweiß im Blut festgestellt werden. Bei einigen Personen konnte sogar der Zeitraum, in dem sich das Serum im Blut befand, festgestellt werden, indem in der 16. und 17. Stunde die Präcipitinreaktion positiv, in der 18. und 19. negativ war.

Bei 8 Patienten wurde die Reaktion zwischen der 24. und 48. Stunde nach dem Einlauf festgestellt. Von 9 Untersuchungen waren 5 positiv, 2 negativ und eine zweifel-

haft. Die Autoren kommen zu dem Gesamtergebnis, daß die Gegenwart von heterogenem Albumin nach Pferdeserumeinläufen häufig ist, es konnte bei 17 Personen von 33 untersuchten nachgewiesen werden. Sie glauben, daß ihnen in einigen Fällen die Gegenwart von Eiweiß entgangen sei, da man das Blut im günstigsten Augenblick prüfen müsse; da derselbe in einem ziemlich langen Zeitraum variierte, könnte ihnen dieser Augenblick in einigen Fällen entgangen sein. Die Gegenwart von Eiweiß ist dazu nur vorübergehend nachzuweisen.

Bywaters und Rendle Short (6) machten Versuche mit verschiedenen Nähreinläufen. Sie kritisieren die nach der Auswaschmethode gewonnenen Ergebnisse über Eiweißresorption nach Berichten von Boyd und Robertson. Diese gaben sieben jungen Frauen, die an Magenulcus litten, sechs oder sieben Tage hindurch nur Nähreinläufe bei gänzlicher Ruhigstellung der oberen Verdauungswege. Die Einläufe wurden 6-stündig gegeben und bestanden aus zwei Eiern oder 200 ccm Milch und Ei, Dextrose, Kochsalz und in einem Fall Lebertran. Das Ganze wurde 20 Minuten einer Pankreaswirkung ausgesetzt. Jeden Tag wurde eine Darmspülung vorgenommen und der Darminhalt analysiert. Boyd und Robertson kamen dabei zu ganz fehlerhaften Ergebnissen. Es wurde scheinbar viel mehr Eiweiß aufgenommen als in Wirklichkeit. Denn der Stickstoffgehalt im Urin unterschied sich nicht von dem eines Hungerkünstlers. Das Verschwinden des Eiweißes im Darm führen Bywaters und Rendle Short auf die Tätigkeit der Darmbakterien zurück. Auf Grund dieser Fehler in der Auswaschmethode glauben sie, daß die tatsächlich aufgenommene Eiweißmenge außerordentlich gering sei.

Die Autoren stellten weitere Vergleiche an zwischen Personen, die Milcheinläufe erhielten und berufsmäßig Hungernden, mit dem Ergebnis, daß so gut wie kein Eiweiß durch die Colonwand geht, da die Stickstoffausscheidung im Urin bei vorher gut genährten Hungerern sogar noch stärker ist als bei den Patienten. Die Verfasser sind folgender Ansicht:

a) daß das Colon nicht fähig ist, das unresorbierbare Pepton in Aminosäuren zu zerlegen,

b) daß das Colon nicht fähig ist, Proteine oder ihre Verdauungsprodukte zu resorbieren.

In der Zusammenfassung wird noch einmal darauf hingewiesen, daß selbst peptonisierte Eiweißstoffe noch nicht vom Rektum resorbiert würden.

Verzàr (7) erwähnt im „Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie" die Arbeiten von Bernard und Porak sowie die von Petit und Minet, berichtet aber nur kurz über diese Arbeiten ohne näher auf die Frage der rektalen Eiweißaufnahme einzugehen.

Weiter unten berichtet er von einer Arbeit Delaudays (8); dieser ist der Ansicht, daß Eiweißklysmen eine Erhöhung des Rest-N im Blut bzw. des Amino-N bewirken. Er erklärt diese Zunahme nur aus der Wirkung von Enzymen, die aus höheren Darmteilen stammen; anschließend verweist Verzàr auf die Arbeit von Bywaters und Rendle Short und schließt sich deren Ansicht an, daß kein Eiweiß resorbiert wird. Es wurde dagegen eine ziemlich gute Resorption erreicht, wenn die Eiweißstoffe vorher in Aminosäuren aufgespalten wurden.

Seydenhelm (9) schreibt im gleichen Handbuch, daß Eiweißkörper als solche vom Dickdarm nicht resorbiert werden. Von den Albumosen-Peptonen sind am reizlosesten Witte-Pepton und Riba. Sie werden durch Enzyme des Dickdarms zu Aminosäuren abgebaut und erst dann resorbiert.

Nach allen diesen Literaturangaben müssen die Mengen der resorbierten Eiweißstoffe, soweit sie nicht verändert werden, außerordentlich gering gewesen sein. Einige Autoren und da besonders die neueren, lehnen die direkte Eiweißaufnahme völlig ab. Dem widersprechen freilich die Ergebnisse der französischen Autoren, die positive Präcipitinreaktionen nach Eiweißklystieren gesehen haben. Aber auch diese Eiweißaufnahme muß den Ergebnissen nach sehr schwach gewesen sein.

In dem „Grundriß der Hygiene" von Flügge-Heymann (10) ist der Verfasser der Ansicht, daß der Körper bei Verfütterung keine Eiweiße als solche resorbiert, da er durch die Darmwand und die Darmsäfte hinreichend ge-

gen dieselben geschützt sei, dagegen sei eine Sensibilisierung bei rektaler Zuführung des Antigens möglich*).

Diese Ansicht wird bestätigt durch einen mir freundlicherweise von Herrn Prof. Dr. Lydtin (München) mitgeteilten Fall. Eine ihm bekannte Frau, die post partum sehr stark ausgeblutet war, erhielt einen Einlauf von Pferdeserum. Es traten danach Anaphylaxieerscheinungen auf, die Frau bekam Kollapszustände und eine Urticaria.

Verzàr gibt nun eine Theorie der Resorption, in der er auch auf die Bedingungen für die Eiweißaufnahme zu sprechen kommt. Es lassen sich da manche Beziehungen zu den Ergebnissen der oben besprochenen Autoren und zu meinen Versuchen herstellen. Verzàr macht sich folgendes Bild von dem Mechanismus der Resorption im Darm:

„Die Darmwand ist eine Membran von kolloider Struktur, die aus lipoidlöslichen und wasserlöslichen Stoffen zusammengesetzt ist. Sie ist für Wasser in beiden Richtungen durchgängig, dagegen hauptsächlich nur in einer Richtung für Salze, Zucker usw.

Die Membran läßt also Wasser mit den in ihm gelösten Stoffen in der Richtung zu den Kapillaren und dem Lymphraum durchtreten und wirkt dabei wie ein Filter. Der Filtrationsprozeß durch die Membran wird durch den hydrostatischen Druck im Darm und die Saugwirkung des Blutstromes, hauptsächlich aber durch die Zottenbewegung gestützt. Die letztere wird als der wesentliche Faktor der Resorptionsgeschwindigkeit wasserlöslicher Substanzen anzusehen sein.

Aber neben dieser Filtration müssen auch Diffusions- und osmotische Kräfte wirken. Insbesondere wird die Bewegung des Wassers gewöhnlich in der Richtung nach dem Blut deshalb stattfinden, weil hier der höhere osmotische Druck herrscht. Die gelösten Substanzen werden durch das Darmepithel durch ihre Diffusionskraft getrieben, nachdem unter normalen Verhältnissen diese Substanzen im Darminhalt fast immer in größerer Konzentration vorhanden sein werden als im Blut. Das Diffusionsgefälle allein erklärt so die Resorption der Zucker, der Aminosäuren, der Seifen.

Die Filtration, in Kombination mit Diffusion und Osmose erklärt die Resorption von hyper-, iso- und hypotonischen Lösungen. Sie können sich gegenseitig so wechselnd beeinflussen, daß es vorübergehend je

*) Ueber die Verfütterung von Eiweiß ist Doerr (11) anderer Meinung. Er schreibt, daß bei Verfütterung von Pflanzenproteinen an Meerschweinchen zunächst enteral Sensibilisierung eintritt, daß sie aber refraktär werden, sodaß eine parenterale Sensibilisierung mit dem betreffenden Protein nicht mehr möglich ist.

nachdem zu einer Erhöhung oder Erniedrigung des osmotischen Druckes im Chymus kommen kann.

Im unverdauten Darminhalt, der kolloidale Substanzen — Stärke, Eiweiß, Neutralfett — enthält, wird ein sehr geringer osmotischer Druck herrschen. Wenn durch Spaltung dieser Substanzen Dextrose, Aminosäuren, seifenartige Fettsäureverbindungen und Glycerin entstehen, die alle gut diffusabel sind, so werden sie sofort fast im Moment ihres Entstehens, dem Diffusionsgefälle entsprechend, in das Darmepithel gelangen.

Die Epithelien leisten eine gewisse Arbeit, indem sie dieses Diffusionsgefälle noch erhöhen, dadurch, daß sie die resorbierten Substanzen zum Teil wieder in nicht diffusable kolloide Substanzen umändern. Das ist speziell bei den Fetten der Fall. Für Kohlehydrate, Fette und Salze wird eine derartige Synthese in den Zotten gegenwärtig geleugnet. Immerhin zeigen die Versuche von Brodie, daß das Darmepithel während der Resorption von NaCl, destilliertem Wasser und Pepton einen stark erhöhten Sauerstoffverbrauch hat, also Arbeit leistet.. Diese Arbeit dürfte „Konzentrationsarbeit" sein„ die das Diffusionsgefälle von außen nach innen durch die Schleimhaut konstant hält. Vielleicht wirkt dieser „vitale Faktor" auf dem Umwege über Elektroosmose. Sicherlich spielt er nur eine geringe Rolle. Denn die Resorption der normalen Nahrungsbestandteile wird durch eine einfache Diffusion auch stattfinden können..

Da die Membran zum Teil aus Lipoiden besteht, so wird die spezifische Löslichkeit von Substanzen auch eine Rolle spielen können und ebenso ihre Oberflächenaktivität. Man wird eben nie vergessen dürfen, daß bei so komplizierten Membranen, wie sie das Darmepithel ist, neben den Diffusionskräften auch diese Faktoren eine Rolle spielen.

Es wird endlich niemand wundern, daß eine so zusammengesetzte lebende Membran auch Aenderungen ihrer Permeabilität zeigen wird, besonders durch verschiedene Substanzen, die den kolloidalen Zustand beeinflussen können. Die gegenwärtig noch in Diskussion stehenden Fragen über die wechselnde Beeinflussung der Membranpermeabilität zeigen den Weg, auf dem die weiteren Fortschritte zur Klärung noch bestehender Unklarheiten zu erwarten sind. Endlich spielt die Bewegung der Darmzotten unbedingt eine wichtige Rolle in Bezug auf die Geschwindigkeit der Resorption.

Alle Versuche, die Resorption auf Grund eines Prinzips zu erklären, sind fehlgeschlagen. Wenn man weiß, wie kompliziert eine solche Membran wirkt, so wird man sich nicht wundern dürfen, daß noch nicht alle Bedingungen zu überblicken sind. *Es handelt sich also um den Durchtritt von in Wasser und in Lipoiden löslichen Substanzen durch eine zusammengesetzte kolloide Membran, deren Permeabilität durch innere Stoffwechselvorgänge und äußere (Milieu-)wirkungen sich verändern kann; die treibenden Kräfte aber sind dieselben, die eine Flüssigkeitsbewegung durch tote Membranen möglich machen, Filtration, Diffusion bzw. Osmose.*

Diese Theorie gilt für die gesamte Darmschleimhaut, ein wesentlicher Unterschied zwischen Dünn- und Dickdarm besteht nicht, da ja die Dickdarmschleimhaut dieselben Stoffe wie die Dünndarmschleimhaut resorbieren kann, was durch die Möglichkeit der rektalen Nährklystiere bewiesen wird. Der Unterschied zwischen diesen Darmabschnitten ist vielmehr ein funktioneller, indem der Dünndarm Fermente absondert, die die eigentliche Verdauung bewirken sollen; der Dickdarm sondert zwar keine Fermente ab, aber dafür haben die Darmbakterien diese Aufgabe übernommen. Gemeinsam bleibt beiden Abschnitten die aufsaugende Funktion, die durch die Zotten im Dünndarm und die Krypten im Dickdarm geschieht. Die Verdauung geht eben in den verschiedenen Abschnitten in verschiedenem Maße vor sich, es ist eine Arbeitsteilung, das Gemeinsame ist die aufsaugende Wirkung. Ja, es ist gerade die Aufgabe des Dickdarms, dem Darminhalt Wasser zu entziehen und die noch darin gelösten Stoffe werden mitresorbiert, soweit sie aufgenommen werden können.

Für den Dünndarm ist bekannt, daß Eiweißstoffe unverdaut resorbiert werden können, z. B. wenn man bestimmte Eiweiße in solch hohem Angebot gibt, daß die Magen-Darmwand nicht so schnell damit fertig wird, wie diese Stoffe durch den Pylorus hindurchfließen. Wenn man rohes Hühnereiweiß in großen Mengen trinken läßt, so kann man es unverändert im Urin wiederfinden. Man ist heute der Ansicht, daß die Resorption zwischen den Zellen durch Stomata in den Chylus geschieht (Prof. Dr. Lohmann, Direktor des phys.-chem. Instituts der Universität Berlin).

Die Konzentration der Lösung im Darm spielt keine Rolle, da durch das Fortströmen der resorbierten Lösung immer wieder ein neues osmotisches Gefälle zwischen der im Darm befindlichen Lösung und der innerhalb des Blut- und Lymphstromes befindlichen Lösung erzeugt wird. Es ist daher ohne Bedeutung, wenn das Serum für das Klystier vor dem Einlauf hypotonisch eingestellt wird, zumal es sich hier um artfremdes Eiweiß handelt, das bisher überhaupt nicht im Blut anwesend ist.

Wie ist es nun mit der Eiweißresorption? Normalerweise wird überhaupt kein unverdautes Eiweiß resorbiert.*) Wenn es resorbiert wird, so geschieht es unter abnormen Verhältnissen. Man könnte sich z. B. denken, daß gewisse Stoffe die Permeabilität der Darmwand im Sinne einer größeren Aufnahmefähigkeit für Eiweiße verändern können. Sicher kommt eine derartige Eiweißresorption vor. Diese Eiweißstoffe werden dann entweder durch die Nieren unverändert wieder ausgeschieden, oder aber sie werden bei gleichzeitiger Antikörperbildung in der Milz „unschädlich" gemacht. Bei wiederholter Zuführung desselben artfremden Eiweißes kann in der Milz Amyloid abgelagert werden (Schürmann). Eine Zersetzung vor dem Durchtritt mit anschließendem Wiederaufbau durch Synthese in der Zelle kommt für die Eiweiße nicht in Frage. Das ist wichtig für die Frage der Eiweißresorption überhaupt. Wenn Eiweißstoffe resorbiert werden, dann bleiben sie in ihrer Molekularstruktur beim Durchtritt durch die Darmschleimhaut unverändert.

Die Proteine gehören zu den Kolloiden und stehen als solche in ihrer Molekulargröße zwischen 1 μ und 0,001 μ (Oppenheimer). Nach Doerr besitzen die Proteine, die allein als Anaphylaktogene in Frage kommen, eine bedeutende Molekulargröße und werden so eher an der oberen als an der unteren Grenze der für die Kolloide zutreffenden Größenordnung stehen. Weiter haben sie als Anaphylaktogene die Eigenschaft der kolloidalen Löslichkeit, der fermentativen Spaltbarkeit, sie sind zum Teil aus optisch aktiven Aminosäuren aufgebaut. Keines der aufgezählten Merkmale stellt eine hinreichende Bedingung der produktiven Antigenfunktion dar; auch ihre Vereinigung, wie sie in den Eiweißkörpern vorliegt, ist ungenügend, da man zahlreiche nicht antigene Proteine kennt.. Dagegen steht man auf dem Standpunkt, daß die genannten Faktoren den Charakter notwendiger Bedingungen haben, d h.. daß eine Substanz, welcher sie mangeln, unfähig ist, Antikörperbildung auszulösen. Diese Bedingungen treffen auf

*) Bei Säuglingen findet eine Resorption des arteignen Molkeneiweißes ohne vorherige Verdauung durch die Darmwand statt (Bessau).

die im Serum enthaltenen Proteine zu, aber nur wenn sie unzersetzt durch die Dickdarmschleimhaut diffundieren.

Wir müssen uns noch ein wenig mit der Darmschleimhaut selber beschäftigen, wenn wir ihre Funktion in Bezug auf die Eiweißaufnahme verstehen wollen. Es handelt sich um eine semipermeable Membran, d. h. es können nur gelöste Stoffe mit höchstens mittlerer Molekulargröße diffundieren. Die Filterwirkung der Dickdarmwand ist nicht geringer als die des Dünndarms, ja sie ist vermutlich noch stärker, da ja hier keine Zotten sondern Krypten vorhanden sind, die Oberfläche der Darmwand also kleiner ist als im Dünndarm. Dazu fällt für den Dickdarm die Zottenbewegung aus. Es ist zwar in beiden Abschnitten einschichtiges Zylinderepithel vorhanden, aber die Zotten des Dünndarms sind infolge ihrer größeren Oberfläche stärker durchblutet als die Krypten der Dickdarmschleimhaut. Infolgedessen muß die Diffusionskraft im Dünndarm stärker sein als im Dickdarm. Und so erklärt es sich ohne weiteres, daß eine Resorption hochmolekularer Stoffe kaum zustande kommen kann.

Das bedeutet, daß so hochmolekulare Stoffe wie Proteine nur unter besonders günstigen Verhältnissen durch die Dickdarmwand diffundieren können; unter normalen physiologischen Verhältnissen ist eine Diffusion nicht möglich. Und so ist eine direkte Eiweißaufnahme im Dickdarm nur in sehr geringem Maße bekannt. Bei der normalen Verdauung gelangt Eiweiß nur in sehr geringem Maße in den Dickdarm, nämlich, wenn es als Pflanzeneiweiß in Zellulosemembranen eingeschlossen ist und diese durch die Tätigkeit der Darmbakterien zerstört werden. Dieses Eiweiß wird aber ebenfalls zunächst den Fäulnisbakterien zum Opfer fallen, um dann erst zum Teil als niedere Eiweißzerfallsprodukte resorbiert zu werden.

Zühlke hat den Nachweis der Resorption ausreichender Serummengen vom Dickdarm aus durch Sensibilisierung von Meerschweinchen und durch den Anstieg der Blutlipase nach Tropfeinlauf von Vitalserum zu erbringen versucht. Die Entscheidung, ob der Anstieg der Blutlipase durch ein vom Darm aus resorbiertes Enzym zustandegekommen ist, oder ob eine vermehrte Bildung und

Ausschwemmung von körpereigner Lipase für den Fermentanstieg im Blut verantwortlich ist, kann naturgemäß schwer gefällt werden. Wesentlich erschien als Anhaltspunkt für eine Eiweißresorption durch die Dickdarmschleimhaut der Nachweis einer experimentellen Sensibilisierung.

Im Hinblick auf die Arbeit von Z ü h l k e wurde mir die Aufgabe gestellt, das Verhalten von Meerschweinchen auf rektale Serumeinläufe und eine möglicherweise daraus entstehende Anaphylaxie gegen dieses Serum zu untersuchen.

I. V e r s u c h e m i t g e w ö h n l i c h e m P f e r d e s e r u m.

1. 20 Meerschweinchen erhielten während vier Stunden je 5 ccm Pferdeserum in Form von Tropfeinläufen.
2. 10 Meerschweinchen bekamen je einen Einlauf von 5 ccm Pferdeserum auf einmal.
3. 10 Meerschweinchen wurden mit mehreren Serumeinläufen vorbehandelt. Jedes Tier erhielt vier Einläufe von je 3 ccm Serum in 2- bis 3-tägigen Zwischenräumen.

Die Tiere waren so fixiert, daß die Köpfe nach unten hingen, um ein mechanisches Abfließen des Einlaufes zu verhindern. Nach einer Inkubationszeit von 14 Tagen bis 3 Wochen erfolgte die Prüfung des Verhaltens der Tiere nach Reinjektion des Eiweißes der rektalen Vorbehandlung.. Zu dieesem Zweck erhielten sie je 0,5 ccm Pferdeserum intracardial. Im Anschluß an die Herzpunktion wurden die Tiere durch zwei Stunden hindurch beobachtet, ob Zeichen einer Ueberempfindlichkeitsreaktion auftraten.

ad 1. Bei 20 Tieren der ersten Gruppe konnte folgendes festgestellt werden: sechs Meerschweinchen starben im anaphylaktischen Schock, der sich typisch mit Unruhe, Nießen, Kratzeffekt, Hochspringen, sich-auf-die-Seitelegen und Atembeklemmung zum Erstickungstod entwickelte. Die Sektion ergab maximale Lungenblähung und Petechien des Herzbeutels. Sechs weitere Tiere ließen während der Beobachtungszeit leichte Schockerscheinungen, wie Zuckungen, Zukneifen der Augen, Nießen, Urin- und Stuhlabgang, Kratzeffekte, Flankenatmen und gesträubtes Fell erkennen. Diese Tiere erholten sich nach kurzer Zeit. Bei acht Tieren

waren keine Anzeichen einer anaphylaktischen Reaktion beobachtet worden.

Die acht Meerschweinchen, die keine Schocksymptome erkennen ließen, wurden nun zu einem weiteren Versuch herangezogen. Durch die Herzpunktion mit 0,5 ccm Pferdeserum vorbehandelt, erhielten sechs Tiere nach einer Inkubation von 14 Tagen rektale Serum-Einläufe, und zwar zwei Tiere 2 ccm, die anderen vier je 4 ccm Pferdeserum. Die letzten beiden Meerschweinchen wurden als Kontrolltiere mit physiologischer Kochsalzlösung behandelt. Im Anschluß an die Serum-Einläufe traten bei allen mit Serum vorbehandelten Tieren Anzeichen von Ueberempfindlichkeit auf, während die Kontrolltiere völlig symptomlos blieben.

ad 2. Bei den 10 Tieren der zweiten Gruppe, die einen Einlauf von 5 ccm mit einem Mal erhalten hatten, waren nach der intracardialen Reinjektion von 0,5 ccm Pferdeserum geringgradige Zeichen einer Ueberempfindlichkeit erkennbar.

ad 3. Bei den Meerschweinchen der dritten Gruppe war jedes Tier viermal mit je 3 ccm Serum rektal vorbehandelt worden. Auch bei diesen Tieren konnten nach der intracardialen Reinjektion Schocksymptome festgestellt werden.

II. Versuche mit „Vital-Serum".

Nach den Versuchen mit Pferdeserum wurden an 20 Meerschweinchen Untersuchungen mit „Vital-Serum" der Sächsischen Serumwerke angestellt. Die Tiere waren an zwei aufeinander folgenden Tagen mit 5 bzw. 3 ccm „Vital-Serum" rektal vorbehandelt worden. Die nach 14 Tagen vorgenommene intracardiale Reinjektion des gleichartigen Serums hatte folgendes Ergebnis: 2 Meerschweinchen starben spontan unter typischen Anaphylaxiesymptomen, 6 Meerschweinchen antworteten mit einem protahierten Schock: Unruhe, Urinabgang, Defäkation, deutlich erschwerte asthmatische Atmung. Sie erholten sich nach 30 bis 40 Minuten. 7 Tiere zeigten nur angedeutete Symptome (Unruhe, Kotabgang, gesträubtes Fell) und die restlichen

5 Meerschweinchen ließen überhaupt keine Reaktion erkennen.

Es bestand also in Bezug auf die sensibilisierende Wirkung durch Resorption artfremden Eiweißes vom Rektum aus kein Unterschied zwischen „Vital-Serum" und gewöhnlichem Pferdeserum.

Um Anhaltspunkte für die Menge des aufgenommenen artfremden Eiweißes zu erhalten, habe ich die Seren von Meerschweinchen und Kaninchen, die durch Tropfeinläufe vorbehandelt waren, auf vorhandene Präcipitine geprüft. Zur Ausführung gelangte die Präcipitinreaktion nach Uhlenhuth. Dabei konnte festgestellt werden, daß in einigen unverdünnten Meerschweinchenseren eine ganz leichte Trübung auftrat, die nur unter dem Agglutiniskop zu erkennen war. Auch in den Seren der Kaninchen konnte in unverdünntem Serum eine geringe Trübung erkannt werden. Der Nachweis einer spezifischen Präcipitinbildung ist jedoch in keinem der von mir angestellten Versuche erbracht worden.

Aus den Ergebnissen dieser Versuche habe ich folgende Schlüsse gezogen:

1. Die Resorpton von vollkommenen Eiweißmolekülen durch die Schleimhaut des Dickdarms steht außer Zweifel.
2. Da es bei Meerschweinchen wohl gelang eine Schockbereitschaft zu erzeugen, ein sicherer Nachweis im Blute kreisender Präcipitine jedoch nicht erbracht werden konnte, muß die Menge der vom Rektum aus aufgenommenen Eiweißkörper außerordentlich klein angenommen werden. Der negative Ausfall der präcipitinreaktion mit Seren von Kaninchen, die mit Serumeinläufen vorbehandelt waren, bestätigt diese Auffassung.

Es würde den Rahmen dieser Untersuchungen weit überschreiten, wollte ich auf den Wirkungsmechanismus einer Bluttransfusion eingehen. Sicher ist, daß diese Wirkung sich aus einer Vielheit von verschiedenen Teilfaktoren zusammensetzt. Es ist das Verdienst von Rossius, Konrich und anderen, nachgewiesen zu haben, daß es sich bei der Leistung einer Bluttransfusion nicht allein um die Folgen der Inplantation roter Blutzellen handelt, sondern daß

das Serum der Ersatzinfusion eine wichtige Funktion zu erfüllen hat, ohne welche die Gesamtwirkung einer Bluttransfusion wahrscheinlich garnicht möglich ist. Die Versuche der oben angeführten Autoren beziehen sich jedoch auf Infusionen von Serum, d. h. auf größere direkt in die Blutbahn eingebrachte Serummengen und können daher nicht so ohne weiteres mit Eiweißdosen verglichen werden, wie sie durch die Rektumschleimhaut resorbiert werden. Die Wirkung einer Seruminfusion mag wohl einer Vollblutinfusion recht nahe kommen. Von so kleinen Eiweißmengen wie sie nach rektalen Serumeinläufen in die Blutbahn gelangen, ist dies naturgemäß nicht zu erwarten.

Wie sind aber die von Zühlke und Kalle erzielten Erfolge mit rektalen Serumeinläufen bei der Behandlung von Erschöpfungskrankheiten, Blutverlusten usw. zu verstehen?

Zunächst darf nicht übersehen werden, daß das von ihnen verwendete „Vitalserum" Organextrakte (Leber, Milz) enthielt, welche auch in geringen Mengen in die Blutbahn gebracht, einen Reiz ausüben, der von den blutbildenden Geweben mit einer forcierten Blutbildung beantwortet wird. Der von Zühlke und Kalle beobachtete Anstieg des Hämoglobingehaltes wird nicht zuletzt mit der Wirkung dieser Organextrakte in Zusammenhang stehen. Weiter können auch kleine Eiweißmengen, vor allem durch Mobilisierung von Fermentfunktionen eine Umstimmung des Zellstoffwechsels herbeiführen, die besonders für einen darniederliegenden Organismus bedeutsam sein kann. In jedem Fall handelt es sich um eine unspezifische Reizwirkung, die teils direkt, teils indirekt auf die für die Blutbildung verantwortlichen Organe zur Wirkung gelangt. Damit ist aber auch dargetan, daß die Nahestellung rektaler Serumeinläufe mit Blut- und Seruminfusionen mindestens irreführend ist, denn letztere wirken immer auch Ersatz fehlender Blutbestandteile, sei es, daß es sich allein um Flüssigkeit oder auch um funktionell bedeutsame Eiweißkörper in einer Flüssigkeit handelt. Serumeinlauf und Blut- oder Seruminfusion stellen zwei grundsätzlich verschiedene therapeutische Eingriffe dar.

Zusammenfassung.

Durch Vergleich der Literatur und der von mir angestellten Versuche komme ich zu dem Ergebnis:

1. Eine Sensibilisierung durch rektale Serumeinläufe ist möglich.
2. Die Sensibilisierung erfolgt durch sehr geringe Mengen, so daß eine Reinjektion oft zu einem zweifelhaften Erfolge führt.
3. Eine Bluttransfusion kann durch das aufgenommene Serum weder ersetzt noch ergänzt werden, da die Serummenge zu gering ist, als daß sie im Körper praktische Bedeutung erlangt.

Am Schluß meiner Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. Zeiss für die Ueberlassung des Themas und Herrn Dr. Vierthaler für seine Ratschläge bei der Durchführung meiner Arbeit meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

Literaturnachweise:

1. K. Zühlke: Kann man die Bluttransfusion durch rektale Serumeinläufe ersetzen? Med. Klinik 1936, Nr. 43.
2. Petit und Minet: Ueber die Absorption des natürlichen Albumins durch den Dickdarm. Compt. rend. Soc. Biol. T. 74, 1908.
3. Lesnés und Dreyfus: Sur la réalité de l'anaphylaxie par les voies digestives. Role de l'acide clorhydrique du suc gastrique et du suc pancréatic. Compt. rend. Soc. Biol. T. 70, 1911.
4. Bernard, Debré und Porak: Ueber die Bildung von Präzipitinen beim Menschen nach intrarektaler Injektion von Pferdeserum. Compt. rend. Soc. Biol. T. 73, 1912..
5. — Ueber die Anwesenheit von heterogenem Albumin im strömenden Blut nach intrarektaler Injektion von Pferdeserum. Ebenda.
6. Bywaters und Rendle Short: Aminosäuren und Zucker bei der Rektalernährung. Archiv für exper. Pathol. und Pharmak. Bd. 71, S. 426.
7. F. Verzar: Die Resorption aus dem Darm. Handb. d.. normalen und pathol. Physiologie von Bethe-v. Bergmann-Embden-Ellinger. Bd. IV, Resorption u. Exkretion. 1929. S. 49 u. S. 36/37.
8. H. Delauday: Compt. rend. Soc. Biol. T. 74, 1913.
9. R. Seydenhelm: Störungen in der Darmresorption. Anhang: die rektale Ernährung. Handbuch der normalen und pathol. Physiologie von Bethe-v. Bergmann-Embden-Ellinger, Bd. IV, S. 98/99.
10. Flügge-Heymann: Grundriß der Hygiene. 10. Aufl. 1927, S. 506.
11. Kolle-Kraus-Uhlenhuth: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 3. Aufl. Doerr in Bd. 1 II, S. 807/808, S. 841,, S. 896.

Lebenslauf.

Als Sohn des beim Vormarsch auf Antwerpen 1914 gefallenen Oberleutnants Ewald v. Blumenthal und seiner Ehefrau Ilse-Barbara geb. v. Eberhardt wurde ich, Robert Gaspard Ewald Karl Maximilian v. Blumenthal, am 22. Dezember 1913 zu Berlin-Charlottenburg geboren. Nach dreijähriger Volksschulzeit besuchte ich das Friedrich-Franz-Gymnasium zu Parchim, das Herder-Reformrealgymnasium zu Charlottenburg und die Oberrealschule zu Groß-Umstadt (Hessen), wo ich Ostern 1932 die Reifeprüfung bestand. Im Oktober 1932 wurde ich als Offiziers-Anwärter in das 12. Infanterie-Regt. in Halberstadt eingestellt. Ein Jahr später wurde ich in das Sanitätskorps übernommen und begann das Studium der Medizin an der Universität Königsberg, wo ich im Oktober 1934 den ersten Teil des Physikums bestand. Zu der am 1. November 1934 neu eröffneten Militärärztlichen Akademie kommandiert, bestand ich nach drei weiteren Semestern den zweiten Teil der ärztlichen Vorprüfung an der Universität Berlin. Mein klinisches Studium setzte ich an der Universität München fort, wo ich drei Semester blieb, während ich die beiden letzten Semester an der Universität Berlin studierte. Im Oktober 1938 begann ich das medizinische Staatsexamen, das ich am 17 Mai 1939 beendete, um anschließend mein praktisches Jahr am Standortlazarett Würzburg zu beginnen.

Zum 1. 6. wurde ich zum Unterarzt befördert. Bei Kriegsausbruch erhielt ich meine vorzeitige Approbation zum 1. 9. und rückwirkend zum 1. 8. die Beförderung zum Assistenzarzt. Den ärztlichen Dienst verrichtete ich auf der chirurgischen und inneren Abteilung des Standortlazaretts bis zu meiner kurz vor Weihnachten erfolgten Versetzung zu einem Feldtruppenteil.